

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

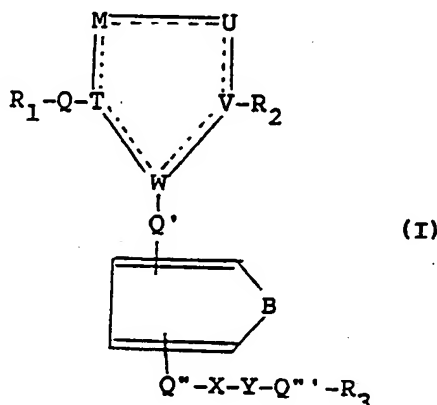
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



<p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 401/12, 409/14 A61K 31/41</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/02730</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. März 1991 (07.03.91)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/01340</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 1990 (16.08.90)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 39 27 483.7 19. August 1989 (19.08.89) DE</p> <p>(71) Anmelder (nur für AU CA GB): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHROMM, Kurt [DE/DE]; In der Dörrwiese 35, D-6507 Ingelheim (DE). MENTRUP, Anton [DE/DE]; Biebricher Allee 15, D-6200 Wiesbaden (DE). RENTH, Ernst-Otto [DE/DE]; Frankenstraße 11, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). BIRKE, Franz [DE/DE]; Albrecht-Dürer-Straße 23, D-6507 Ingelheim (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; Am Alten Weg 29, D-6500 Mainz (DE). MUACEVIC, Gojko [DE/DE]; In der Dörrwiese 13, D-6507 Ingelheim (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: **NEW SUBSTITUTED FIVE-MEMBERED HETEROCYCLIC RINGS, THEIR PREPARATION AND THEIR USE**

(54) Bezeichnung: **NEUE SUBSTITUIERTE HETEROCYCLISCHE FÜNFRINGE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**



(57) Abstract

Disclosed are compounds of formula (I) in which M, U, T, V and W are N or C, B is -CH=CH-, O or NR₁₆, Q, Q', Q'' and Q''' are a simple bond or C₁-C₃ alkylenes residue, R₁ is an optionally substituted aromatic or heterocyclic residue and R₃ is an optionally substituted mononuclear or polynuclear aromatic isocyclic or N-heterocyclic, which can be prepared by ordinary methods and used as active principles in drugs.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), in der M, U, T, V, W für N oder C steht, B, CH=CH-, O, NR₁₆ bedeutet, Q, Q', Q'', Q''' für eine Einfachbindung oder C₁-C₃ Alkylen stehen, R₁ für einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heterocyclischen Rest steht R₃ für einen ein- oder mehrkernigen gegebenenfalls substituierten aromatischen carbocyclischen oder stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest steht, können nach üblichen Methoden hergestellt und als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden.

BENENNUNGEN VON "DE"

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

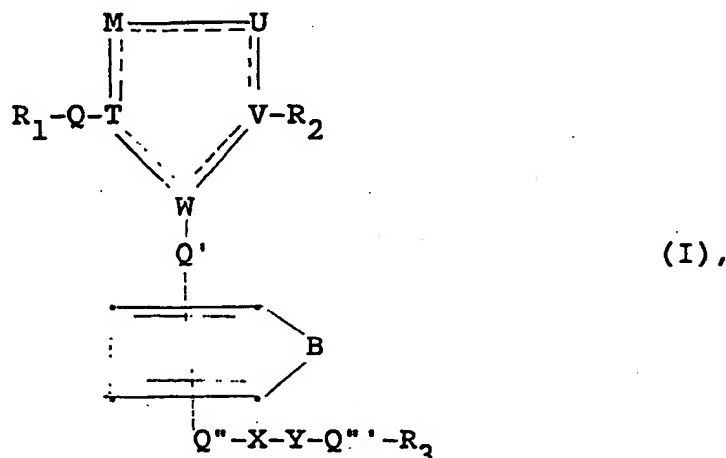
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	G	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	G	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
DE	Deutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monac	oUS	Vereinigte Staaten von Amerika

Neue substituierte heterocyclische Fünfringe, ihre
Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue substituierte heterocyclische Fünfringe, ihre Herstellung nach an sich bekannten Methoden und ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel



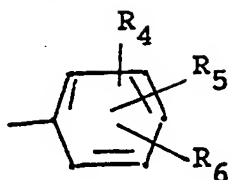
Darin steht

M, U für N, N-Niederalkyl, CH, C-Niederalkyl;
T, V, W für N oder C;
zusätzlich kann M oder V ein S-Atom bedeuten, wenn gleichzeitig V oder M für ein N-Atom steht, während die Ringglieder T, U, und W C-Atome sind;
und die Bindungen zwischen M, T, U, V, und W sind soweit möglich Doppelbindungen,

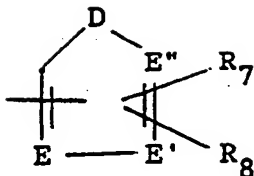
B für einen ein- oder zweigliedrigen Ringbestandteil eines ein- oder mehrkernigen aromatischen oder heteroaromatischen Ringsystems, insbesondere eines solchen, in dem B CH=CH, S, O, NR₁₆ bedeutet;

Q, Q', Q'', Q''' für eine Einfachbindung oder C₁-C₃-Alkylen;

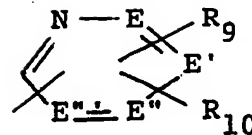
R_1 für



(II)



(III)



(IV);

wobei

R_4, R_5 :

H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl,
O-Aryl, Aralkyl, O-Aralkyl,
 $N(R_{11})_2$,
 R_4 und R_5 gemeinsam auch einen
gegebenenfalls substituierten
ankondensierten C_5 - C_7 -Cyclo-
alkenring oder ankondensierten
Benzolring oder eine der an
benachbarte C-Atome des Benzolrings
gebundenen Gruppen $-N=CH-NH-$,
 $-N=CH-CH=CH-$, $-O-CH_2-CH_2-$,
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$,
 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, $-NH-CO-NH-$,
 $-N=CH-CH=N-$, $-HN-CO-C(R_{16})_2-O-$,
 $-HN-CO-O-$, $-NH-CO-CH_2$, $-HN-CO-CH=CH-$,
 $-HN-CO-CH_2-CH_2-$;

R_6 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} oder Aryl;

R_7 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl oder
Aralkyl;

R_8 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} Aryl,
Aralkyl, $N(R_{11})_2$,
 R_7 und R_8 gemeinsam auch einen
ankondensierten gegebenenfalls
substituierten C_5 - C_7 -Cycloalken-
oder Benzolring,

R_9, R_{10} : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} ,
 $N(R_{11})_2$, Aryl, O-Aryl, Aralkyl,
O-Aralkyl,
 R_9 und R_{10} gemeinsam auch einen
gegebenenfalls substituierten
ankondensierten C_5 - C_7 -Cycloalken-
oder Benzolring;

D: S, O, NR_{16} ;

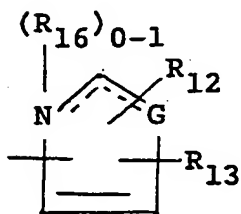
E, E', E'', E''' CH, N, wobei im Fall der Gruppe III
nicht mehr als zwei, im Fall der
Gruppe IV nicht mehr als drei der
Symbole E - E''' für N stehen;

R_{11} : H, C_1 - C_{12} -Alkyl, das sauerstoff-
unterbrochen oder substituiert sein
kann durch bis zu 5 Halogenatome,
 $N(R_{16})_2$, Aryl, O-Aryl, einen
 C_3 - C_7 -Cycloaliphaten oder einen
N-Heterocyclus, der über das
Ringstickstoffatom an das Alkyl
gebunden ist und der als weiteres
Heteroringglied O, S, oder NR_{16}
enthalten kann; Alkenyl oder Alkinyl
mit insgesamt bis zu 6 C-Atomen;

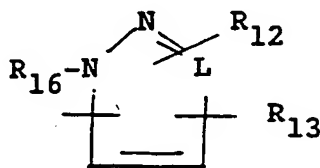
R_2 für H, einen gesättigten oder ungesättigten
aliphatischen Rest mit bis zu 8 C-Atomen, der O-,
S- oder NR_{16} - unterbrochen und durch bis zu fünf
Halogenatome, OH, O-Acyl, Oxo, Aryl oder O-Aryl
substituiert sein kann und der auch über
Sauerstoff an den fünfgliedrigen Heterocyclus
gebunden sein kann; für einen gegebenenfalls durch
 R_{16} , OH, Oxo,

$N(R_{16})_2$, substituierten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls über Sauerstoff oder C_1-C_4 -Alkylen an den fünfgliedrigen Heterocyclus gebundenen C_3-C_7 -cycloaliphatischen Ring; oder für eine Gruppe $(CH_2)_n-NR_aR_b$ ($n = 0, 1, 2$ oder 3), R_a und R_b H, oder einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der auch OH oder $N(R_{16})_2$ substituiert sein kann; R_a außerdem für einen C_3-C_7 -cycloaliphatischen Rest; die ganze Gruppe NR_aR_b auch für einen 5-7-gliedrigen Ring der als zusätzliches Ringglied O, S oder NR_{16} enthalten kann;

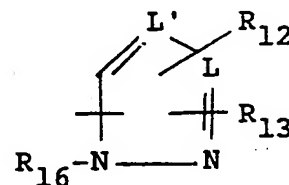
R_3 für einen ein- oder mehrkernigen gegebenenfalls substituierten vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest steht, wobei letzterer über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an -Q''-Y- gebunden sein kann, insbesondere für



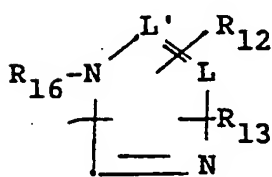
(V)



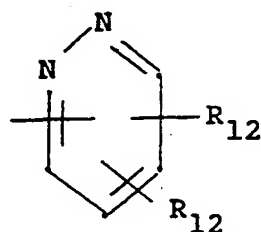
(V')



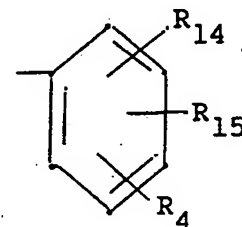
(V'')



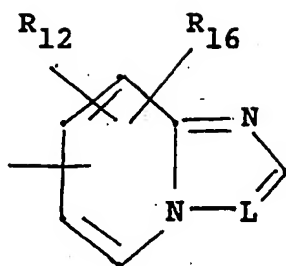
(V''')



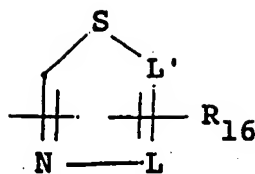
(VI)



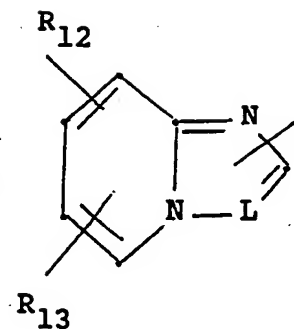
(VII)



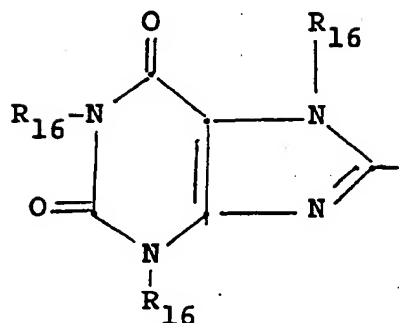
(VIII)



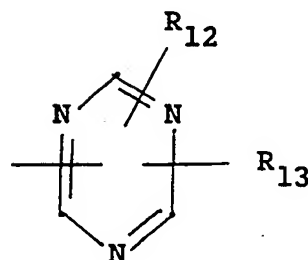
(IX)



(X)



(X')



(X'')

wobei

G: S, O, CH, CH=CH, N=CH, CH=N, N=N, NR₁₆;

L, L': N, CR₁₆;

R₁₂: H, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl), Aryl, O-Aryl, Aralkyl, Halogen, OH,

R₁₃: H, (O)₀₋₁-(C₁-C₄-Alkyl), wobei die Alkylketten jeweils OH- oder bis zu fünffach halogensubstituiert sein können, Alkenyl- oder Alkinyl mit bis zu 6 C-Atomen oder

Halogen, R_{12} und R_{13} gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten Benzolring,

R_{14} : H, Halogen, CN, OH,
 $(O)_{0-1}-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ (wobei das Alkyl durch bis zu 5 Halogenatome substituiert sein kann), $N(R_{16})_2$,
 Alkenyl- oder Alkynylreste mit bis zu 6 C-Atomen, $CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, CO-Aryl, Aralkyl, Aryl, O-Aryl, ein Rest der Formel III oder IV;

R_{15} : H, Halogen, OH,
 $(O)_{0-1}-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 gegebenenfalls durch OH oder bis zu 5 Halogenatome substituiert, R_{14} und R_{15} gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten homocyclischen oder heterocyclischen Fünf- bis Siebenring, wobei bis zu zwei Ringglieder Heteroatome aus der Gruppe N, NR_{16} , O und S sein können;

R_{16} : H, $C_1-C_4\text{-Alkyl}$;

R_{17} für H, $(O)_{0-1}-C_1-C_4\text{-Alkyl}$, Halogen;

X-Y für eine Einfachbindung, eine zweibindige Brückengruppe der Formel
 $CONR_{16}$, $CSNR_{16}$, $C(NH)NR_{16}$, $NR_{16}CO$,
 SO_2NR_{16} , $NR_{16}SO_2$, $CONR_{16}NR_{16}$,
 $NR_{16}CONR_{16}$, $NR_{16}C(NR_{16})NR_{16}$,
 $NR_{16}CONR_{16}NR_{16}$, $CO(CH_2)_{1-3}NH$,
 $NH(CH_2)_{1-3}CO$, $SO_2(CH_2)_{1-3}NH$,

$\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SO}_2$, und, wenn der Rest R_3 über ein Kohlenstoffatom mit Q'' verknüpft ist und mindestens eine der Gruppen Q'' und Q''' für eine Einfachbindung steht, auch CO oder O, mit der Einschränkung, daß die Gruppe $\text{Q}''\text{-XY-Q}'''$ nicht für $\text{-O-(C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl)-}$ steht, wenn R_3 einen gegebenenfalls substituierten Pyridyl-, Pyridazyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylrest bedeutet und B CH=CH ist.

Die Verbindungen können gegebenenfalls in Form einzelner räumlicher Isomere und ihrer Mischungen und/oder von Säureadditionssalzen vorliegen.

Bevorzugt haben die Symbole im Rahmen der obigen Definitionen folgende Bedeutung:

B: CH=CH , S, NR_{16} oder O;

R_1 : eine Gruppe der Formel II, worin R_4 , R_5 , R_6 H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ oder Halogen bedeuten, R_4 außerdem Aryl, Aralkyl, Aryloxy oder $\text{N(R}_{16}\text{)}_2$ sowie $\text{C}_5\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$ oder -Alkoxy, wenn R_5 und R_6 H sind, ferner R_4 und R_5 gemeinsam ankondensiertes $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-Cycloalken}$, $\text{O-(CH}_2\text{)}_{1-3}\text{-O}$ oder N=CH-NH (gebunden an benachbarte C-Atome), und, wenn R_6 Wasserstoff ist, auch einen ankondensierten Benzolring;

eine Gruppe der Formel III, worin

D die obige Bedeutung hat, höchstens eines der Symbole E, E', E'', E''' N bedeutet, während die übrigen CH sind;

R₇, R₈ H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, ferner, für R₈ gleich H, R₇ auch C₅-C₁₂-Alkyl oder Aryl, R₇ und R₈ gemeinsam auch einen ankondensierten C₅-C₇-Cycloalken- oder Benzolring bedeuten;

eine Gruppe der Formel IV, worin von den Symbolen E, E', E'', E''' nicht mehr als zwei N bedeuten;

R₉, R₁₀ Halogen, R₁₆, OR₁₆, N(R₁₆)₂, R₉ auch Aryl, O-Aryl, Aralkyl und R₉ und R₁₀ gemeinsam auch einen ankondensierten C₅-C₇-Cycloalkenring oder Benzolring bedeuten;

R₂: H, OH, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit bis zu 8 C-Atomen, C₃-C₆-Cycloalkyl, bis zu fünffach halogensubstituiertes C₁-C₃-Alkyl oder CH₃OCH₂CH₂,

R₃: eine Gruppe der Formel V, V', V'', V''', VII oder IX, worin G, L, L', R₁₆ und R₁₇ die obige Bedeutung haben;

R₁₁: R₁₆ ist;
R₁₂: R₁₆, Aryl oder Halogen,

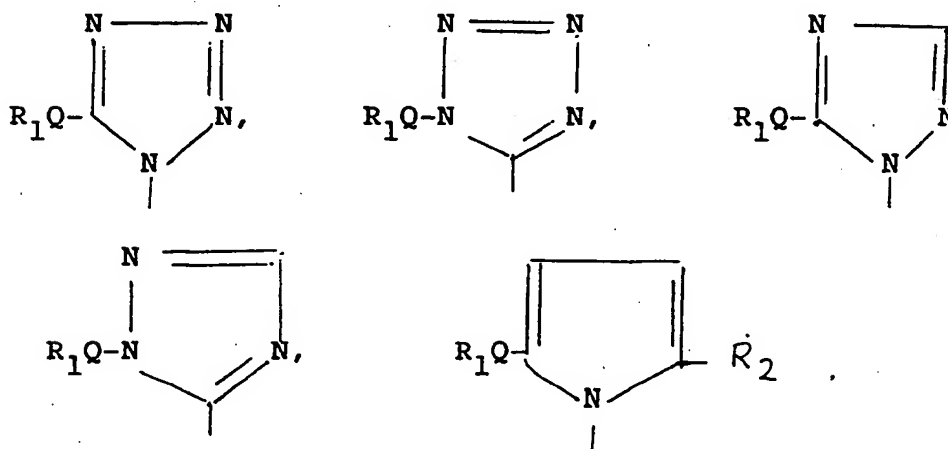
- R_{13} : R_{16} , Alkenyl mit bis zu 4 C-Atomen,
 R_{12} und R_{13} gemeinsam auch einen ankondensierten Benzolring bedeuten;
 R_{14} : R_{16} , Halogen, CN, CF_3 ,
 $CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, OR_{16} ;
 R_{15} : R_{16} , Halogen oder OR_{16} ;

A, Q, Q', Q'', Q''' sowie XY sind wie oben definiert.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen einen Pyridinring umfassen, insbesondere in R_3 , kann dessen Stickstoffatom in quaternisierter Form vorliegen. Als zusätzliche Gruppe trägt das N-Atom einen Niederalkyl- oder Aralkylrest. Hervorzuheben sind C_1-C_4 -Alkyl und Benzyl.

In Formel V steht eine (und nur eine) der gestrichelten Linien für eine Doppelverbindung. Geht sie von dem Stickstoffatom aus, fällt $(R_{16})_{0-1}$ weg, d.h. der Index hat den Wert "0".

Besonders hervorzuheben sind im Rahmen der obigen Definitionen die Verbindungen, in denen der fünfgliedrige Heterocyclus eine der Gruppen



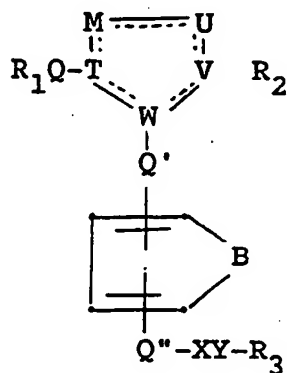
darstellt;

- B für CH=CH oder S steht;
- D die obige Bedeutung hat;
- Q und Q' eine Einfachbindung oder CH₂ darstellen,
- Q" C₁-C₃-Alkylen, vorzugsweise jedoch eine Einfachbindung ist;
- Q''' eine Einfachbindung oder, falls XY CO ist, auch CH₂;
- R₁ für die Gruppen II und III steht, wobei
 R₄, R₅, und R₆ die oben als bevorzugt genannte Bedeutung haben, ebenso D, E, E', E'', G, L, L', R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆;
 R₇, R₈ H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, R₈ auch Aryl, R₇ und R₈ gemeinsam auch einen ankondensierten Benzolring oder C₅-C₇-Cycloalkenring darstellen;
- R₂ für H, C₁-C₃-Alkyl, Cyclopropyl, Phenyl, CF₃ oder Allyl steht;
- R₃ für eine der Gruppen V, V', V'', V''', VII oder IX steht, wobei V bevorzugt
- The diagram shows a six-membered aromatic ring with one nitrogen atom at the top position. A bond extends from the carbon atom at the 2-position to the label R₁₂.
- ist;
- R₁₂ für R₁₆, Phenyl, Halogen;
- R₁₃ für R₁₆ oder gemeinsam mit R₁₂ auch für einen ankondensierten Benzolring steht;
- R₁₇ H, CH₃, OCH₃ oder Cl ist,

XYQ'' für CONR_{16} , CSNR_{16} , NR_{16}CO , $\text{SO}_2\text{NR}_{16}$,
 $\text{NR}_{16}\text{SO}_2$,
 $\text{NR}_{16}\text{CONR}_{16}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}$, COCH_2
 oder O steht.

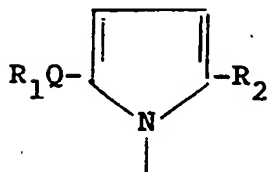
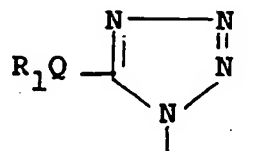
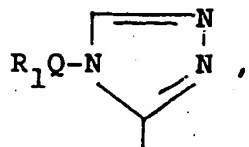
Die neuen Verbindungen können als freie Basen oder als Säureadditionssalze vorliegen.

Weiterhin hervorzuheben sind die Verbindungen der Formel

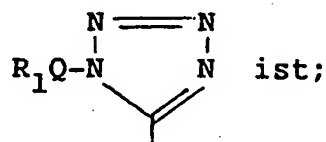


(I')

wobei der fünfgliedrige Heterocyclus



oder



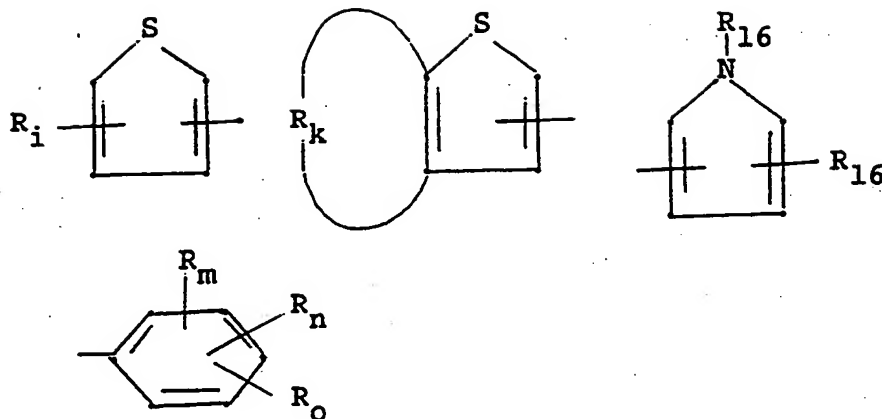
ist;

B:

$\text{CH}=\text{CH}$, S;

Q, Q', Q'':

Einfachbindung, CH_2 ;

R_1 :

R_i : C_1 - C_4 -Alkyl, Cl, Br,
 C_3 - C_7 -Cycloalkyl;

R_k : ankondensierter C_5 - C_6 -Cycloalken- oder
 Benzolring;

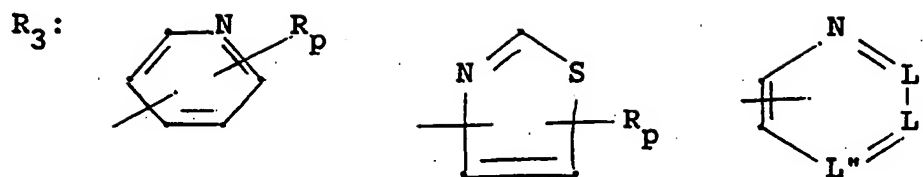
R_m , R_n , R_o :
 H, Cl, CH_3 , C_1 - C_4 -Alkoxy, CF_3 ,
 $N(R_{16})_2$, für den Fall R_o gleich H
 sind R_m und R_n gemeinsam außerdem ein
 ankondensierter Benzolring oder OCH_2O ,
 gebunden an benachbarte C-Atome;

R_{16} : H, C_1 - C_4 -Alkyl, $N(R_{16})_2$ vor
 allem $N(CH_3)_2$ und $N(C_2H_5)_2$;

R_2 : CH_3 , C_2H_5 ;

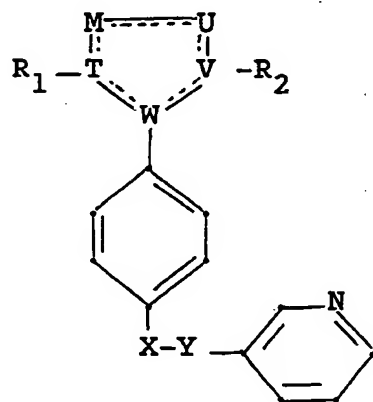
XY: CONH, CSNH, NHCO, SO_2NH , NHCONH, $COCH_2$,
 CH_2O ;

13.



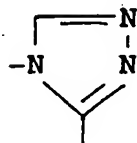
wobei eines der Symbole L, L', L'' für N, die anderen für CH stehen und R_p H oder CH_3 ist.

Weiter hervorzuheben sind die nachstehenden Verbindungen:

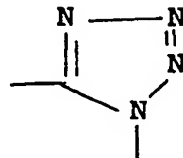


(I*)

worin der fünfgliedrige Heterocyclus

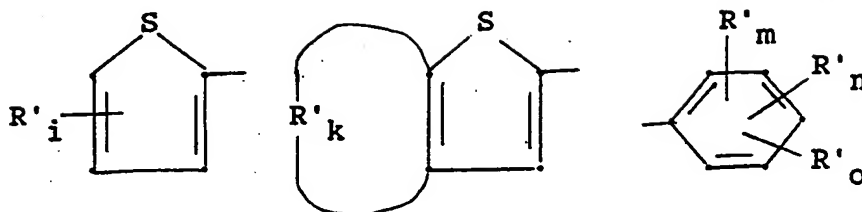


oder



bedeutet,

R_1 : Naphthyl sowie



R'_i : C_1 - C_4 -Alkyl, Cl, Br,
 R'_k : ankondensierter Cyclopenten- oder
 Cyclohexenring;

R'_m : H, Cl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Cl, CF_3 ,
 CH_3 ;
 R'_n : H, C_1 - C_4 -Alkoxy, Cl, CH_3 ; beide
 zusammen OCH_2O an benachbarten
 C-Atomen;

R'_o : H, CH_3O , CH_3 ;

X-Y: CONH, CSNH.

Für die obigen Definitionen gilt folgendes:

Soweit Symbole in einer Formel mehrfach vorkommen, können sie gleiche oder verschiedene Bedeutungen haben.

Die Kohlenwasserstoffketten können - wenn nichts anderes angegeben ist - unverzweigt oder verzweigt sein. "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom und auch Jod; als Halogenatome in aliphatischen Resten sind Fluor und Chlor hervorzuheben. Entsprechende Reste sind z.B. CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , CClF_2 . "Aryl" ist bevorzugt Phenyl oder Naphthyl. Als "Heteroaryl" sind auch solche Reste zu betrachten, die aus aromatischen und heteroaromatischen Ringen zusammengesetzt sind, z.B. Chinolin, Chinazolin. Als "Aralkyl" werden solche Aryle bzw. Heteroaryle bezeichnet, die über eine geradkettige oder verzweigte Alkylenbrücke gebunden sind.

Die aromatischen bzw. heteroaromatischen Gruppen können ein- oder mehrfach substituiert sein und können jeweils gleiche oder verschiedene Substituenten aufweisen. Substituenten sind Halogen,

C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy (die auch halogensubstituiert sein können), $\text{N}(\text{R}_{16})_2$, NO_2 , niedere Alkenyl- oder Alkynylreste, CN, Aryl,

C_3 - C_7 -Cycloalkyl, COOR_{16} , $\text{CON}(\text{R}_{16})_2$,

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{16})_2$, O-Aryl, O-Aralkyl,

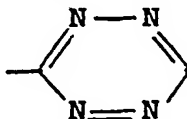
NHSO_2 -(C_1 - C_4 -Alkyl), OH, $\text{NR}_{16}\text{COR}_{18}$ (wobei

R_{18} einen aliphatischen oder cycloaliphatischen,

Rest mit bis zu 7 C-Atomen, $N(R_{16})_2$ oder H bedeutet. Als "nieder" sind Reste mit bis zu 6, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen bezeichnet.

Während Halogen, Alkyl oder Alkoxy bis zu dreimal an einem Ring als Substituenten vorkommen können (im Ausnahmefall sind am Phenyl auch vier oder fünf Substituenten möglich), kommen die übrigen Substituenten im allgemeinen nur ein- bis zweimal vor. Die Gesamtzahl der Substituenten beträgt im allgemeinen nicht mehr als drei an einem Ring.

Im Fall von Halogenatomen, gegebenenfalls in Mischung mit Alkyl- oder Alkoxyresten, können gegebenenfalls auch bis zu 5 Substituenten an einem Ring vorhanden sein. Es versteht sich, daß die Substitutionsmöglichkeiten durch Heteroatome im Ring verringert werden können. Wenn beispielsweise die Gruppe IV den Rest



bedeutet, kann nur ein Substituent (d.h. R_9) vorhanden sein.

Als Substituenten im Sinne der vorstehenden Ausführungen sind speziell zu nennen: F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , $t-C_4H_9$, $n-C_3H_7$, $i-C_3H_7$, OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , OCF_3 , Benzyl, Cyclopropyl, Phenyl, Allyl, Propargyl, $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, $CON(C_2H_5)_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, $NHCOCH_3$, $NHCONH_2$, Phenoxy.

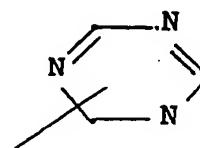
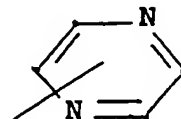
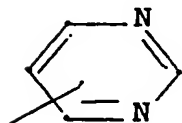
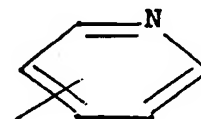
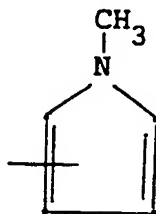
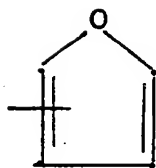
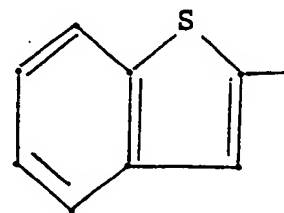
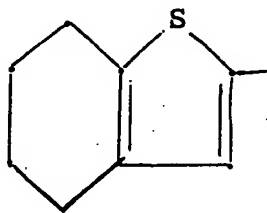
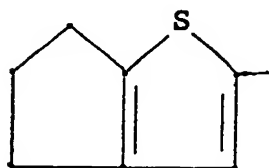
Alkenyl- und Alkynylreste sind in der Regel über ein gesättigtes C-Atom gebunden.

Sow it in den für X-Y ang gegebenen Gruppen R_{16} enthalten ist, ist dessen Bedeutung vorzugsweis H.

Soweit R_{11} als Substituent in den Gruppen, II, III und IV neben anderen Substituenten vorkommt, beschränkt sich die Kettenlänge auf vorzugsweise bis zu 4 Glieder. Soweit R_{11} einen Heterocyclus umfaßt, ist dieser ein fünf- bis siebengliedriger, vorzugsweise nichtaromatischer Ring, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin, wobei diese Ringe z.B. niederalkylsubstituiert sein können.

Als typische Vertreter der Gruppen II bis IV seien erwähnt:

Phenyl, Benzyl, 3-Methoxy-, Dimethylamino- oder 3-Chlorphenyl, 3,5-Dimethoxy-, 3,5-Dimethyl-, 3-Methoxy-5-trifluormethyl-, Trimethoxy- oder 3,5-Dichlorphenyl; Thien—2-yl und 5-Niederalkyl-, 5-Phenyl-, 4-Cyclopentyl-, 5-Cyclohexyl-, 5-Chlor- oder 5-Brom-, 5-Allylthien-2-yl;

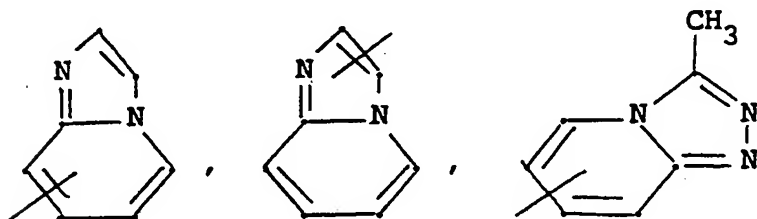


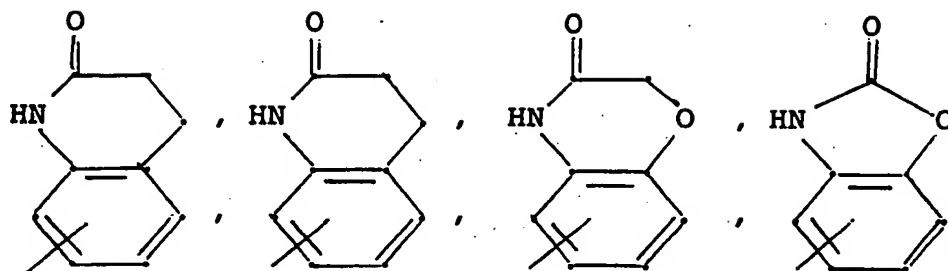
wobei diese Ringsysteme gegebenenfalls auch
 * zusätzliche Substituenten enthalten können,
 insbesondere Halogenatome, niedere Alkyl- und
 Alkoxygruppen, sowie $N(R_{16})_2$. Für R_2
 repräsentative Gruppen sind niedere Alkyl- und
 Alkoxyreste, C_3 - C_6 -Cycloalkyle,
 halogensubstituierte Alkyl- und Alkoxygruppen wie
 CF_3 , OCF_3 , C_2F_5 , OC_2F_5 , ferner
 $CH_2N(E_{16})_2$ sowie etwa Methoxyethyl,
 Ethoxyethoxy, Allyl und Propargyl.

Die Gruppe R_3 kann besonders vielfältig variiert
 werden. Erwähnt seien einige einfachere Ringsysteme,
 von denen sich R_3 ableitet: Pyrrol, Pyrazol,
 N-Methylpyrrol, Imidazol, Thiazol, Triazol, Tetrazol,
 1,2,4- und 1,3,4-Thiadiazol, Pyridin, Pyridazin,
 Pyrimidin, Pyrazol, wobei diese Ringe auch
 substituiert sein können, z.B. durch niedere
 Alkylgruppen oder Halogenatome.

Weiterhin seien erwähnt:

Phenyl, Phenylphenyl, Phenoxyphenyl, wobei diese Reste
 z.B. auch durch Niederalkyl, Niederalkoxy,
 $N(R_{16})_2$, CF_3 , Halogen substituiert sein können;
 von kondensierten Systemen abgeleitete Reste, wie
 Theophyllin, Benzimidazol,

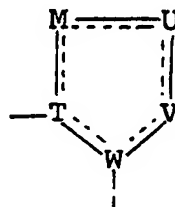




Auch die kondensierten Systeme können zusätzliche Substituenten, etwa OH, CH₃, OCH₃, Cl, enthalten.

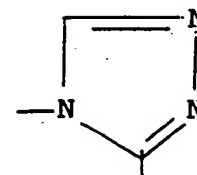
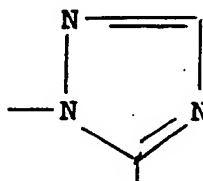
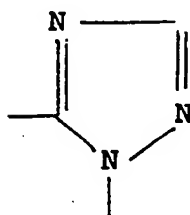
Stellen die Gruppen II bis X' kondensierte Ringsysteme dar, so können sie auch über den ankondensierten Ring gebunden sein.

Der fünfgliedrige Heterocyclus

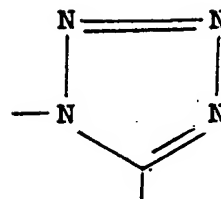
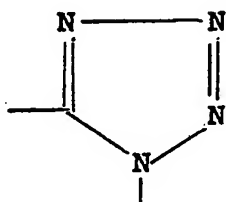


kann, entsprechend den Definitionen von M, T, U, V, W,

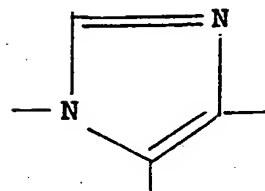
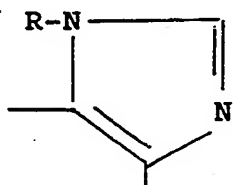
ein Triazolring wie



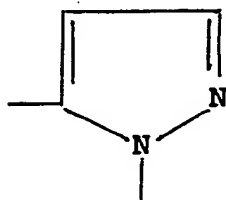
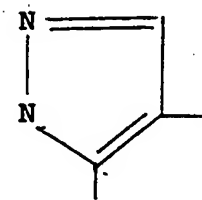
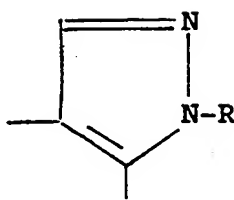
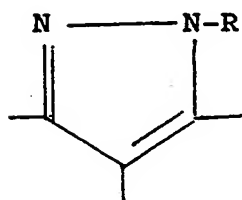
ein Tetrazolring wie



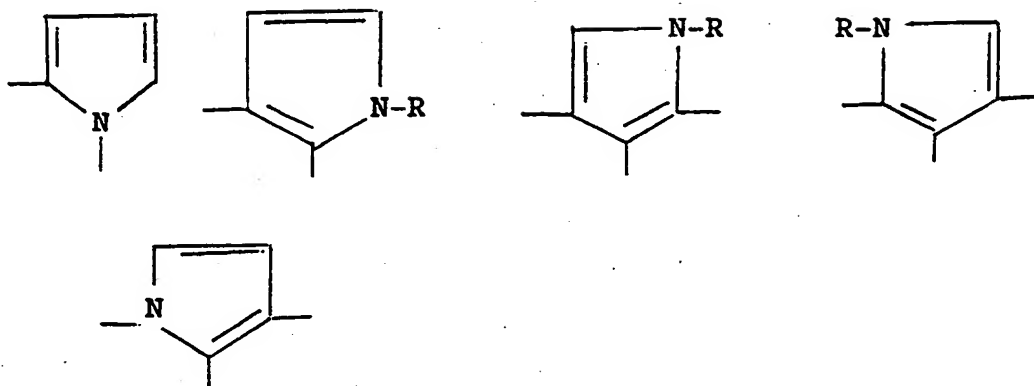
ein Imidazolring wie



ein Pyrazolring wie



ein Pyrrolring wie



ein Thiazolring wie



sein.

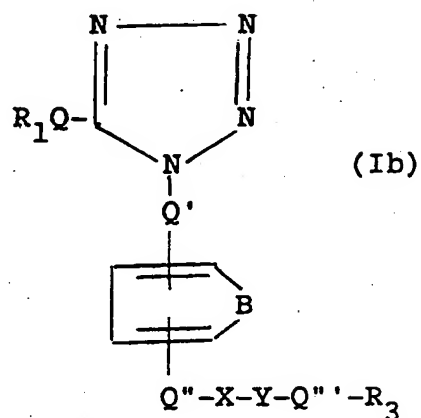
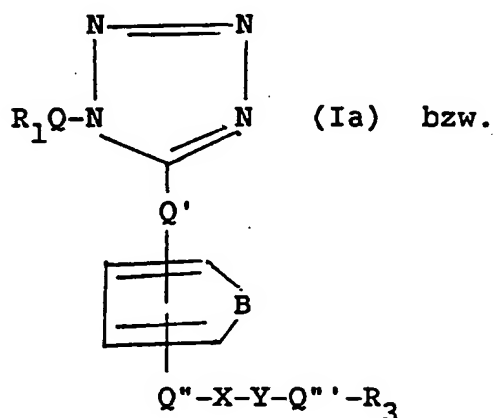
(R = H oder Niederalkyl)

Die neuen Verbindungen werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Solche Verfahren sind beispielsweise beschrieben in:

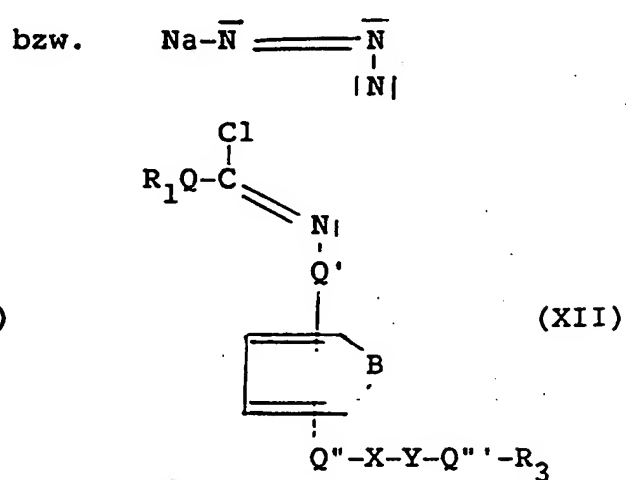
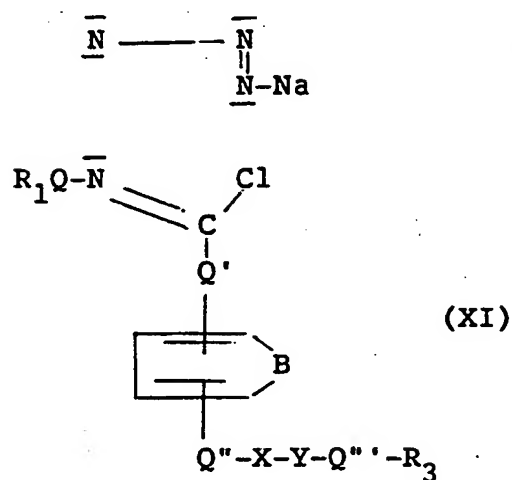
A. Weißberger and E.C. Taylor, "The Chemistry of Heterocyclic compounds" John Wiley & Sons, New York 1981 (für die Triazole: Vol. 37, p. 34 ff und 66 ff; für die Thiazole: Vol. 34, Part 1, p. 175 ff.); oder in S. Coffey and M.F. Ansell, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds" Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1986 (für die Tetrazole in Vol. IV, Part D, p. 211 ff.; für die Pyrazole bzw. Imidazole in Vol. IV, Part C, p. 1 ff. bzw. 120 ff.

Geeignete Verfahren für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind demnach z.B.

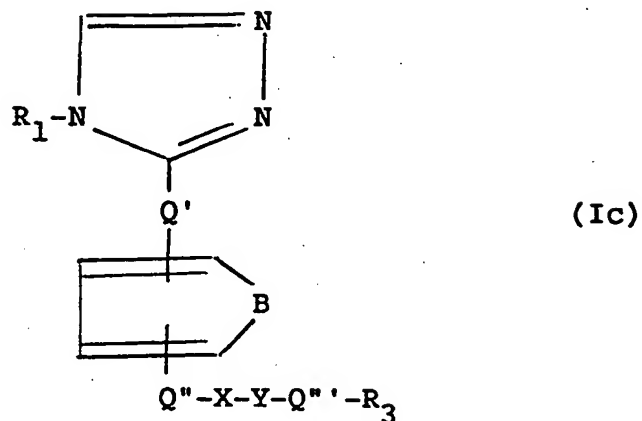
1. Für die Herstellung der Tetrazole der Formeln Ia und Ib:



Umsetzung von Imidchloriden mit Metallaziden in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 60-120°C.

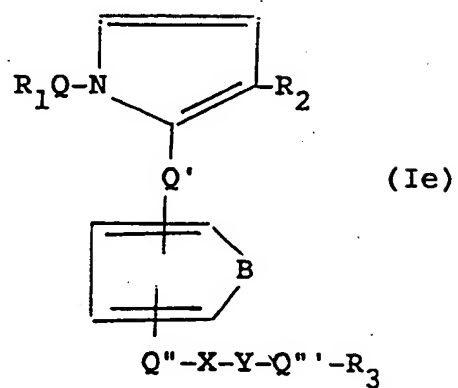
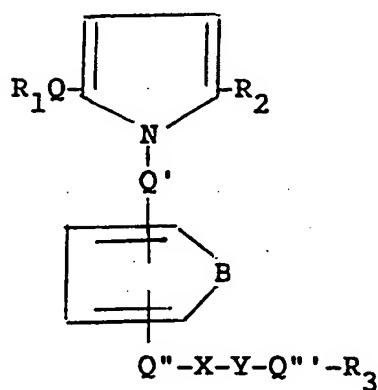


2. Für die Herstellung der Triazole der Formel Ic:

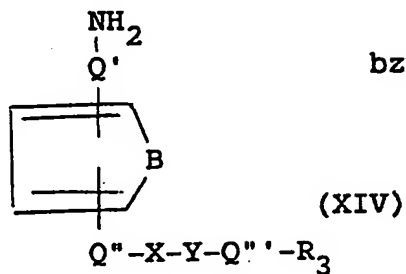
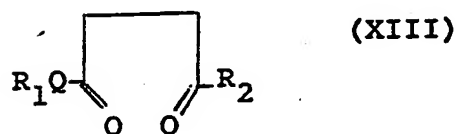


Umsetzung von Imidchloriden der Formel XI mit Acylhydraziden OC(R)-NH-NH_2 in aprotischen Lösungsmitteln wie Toluol.

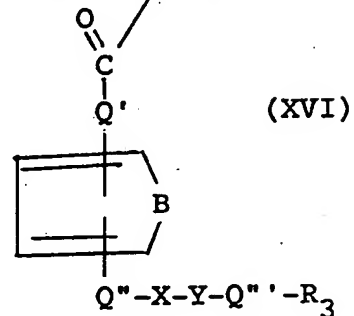
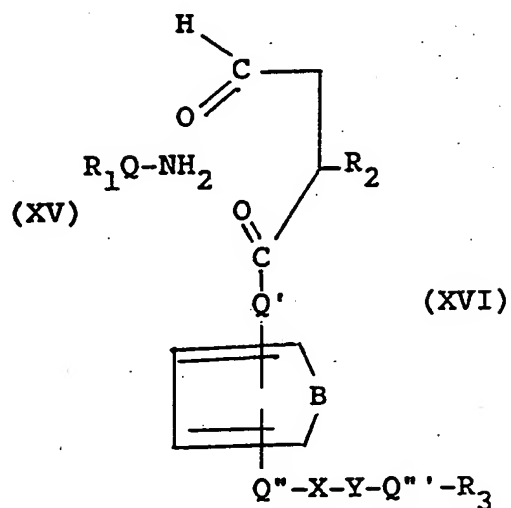
3. Für die Herstellung der Pyrrole der Formel Id und Ie:



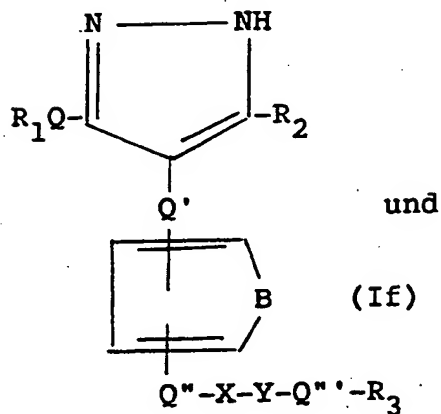
Umsetzung von 1,4-Diketonen bzw. - Ketoaldehyd n
mit geeigneten Aminen in Gegenwart einer Säur wi
Toluolsulfonsäure unter Wasserabspaltung.



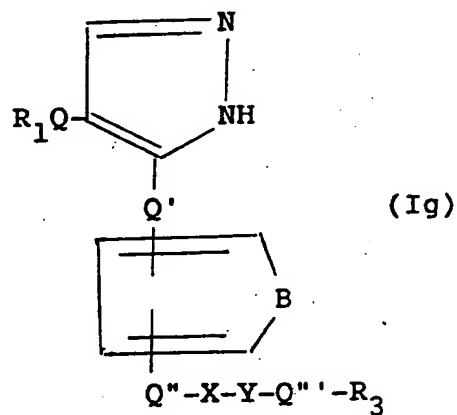
bzw.



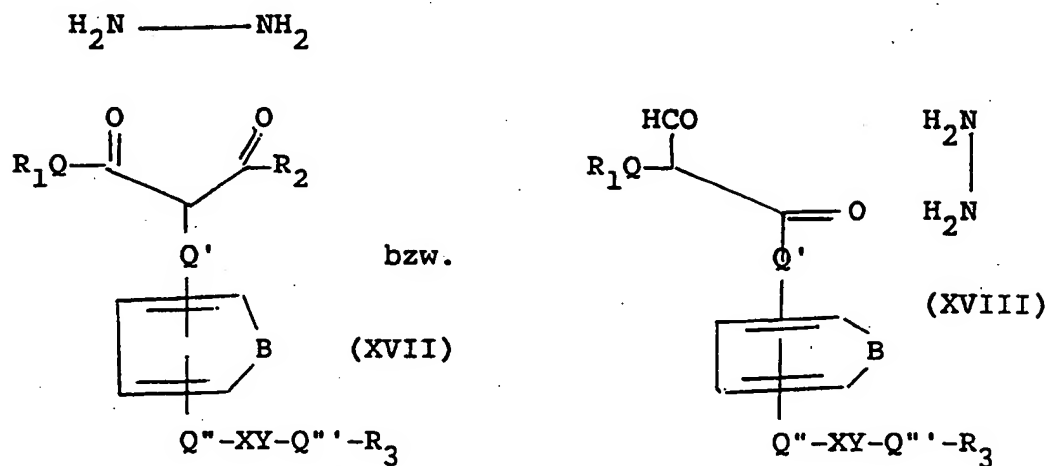
4. Für die Herstellung der Pyrazole der Formel If und Ig:



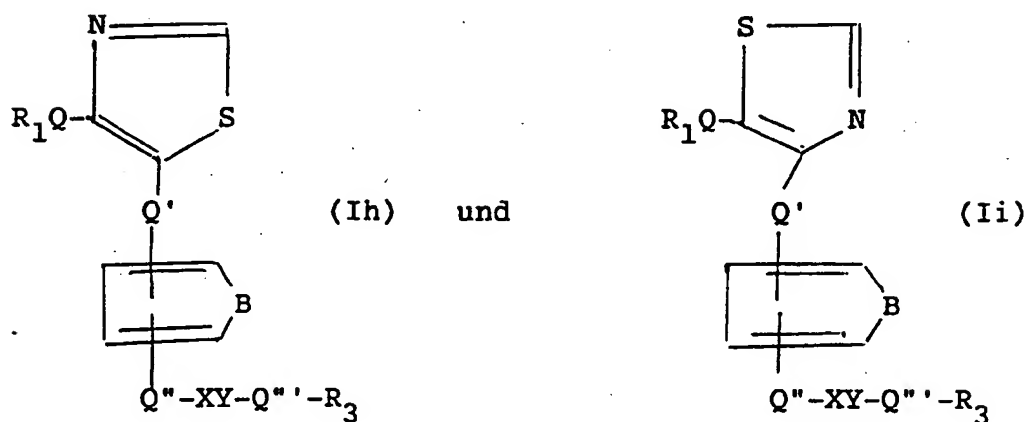
und



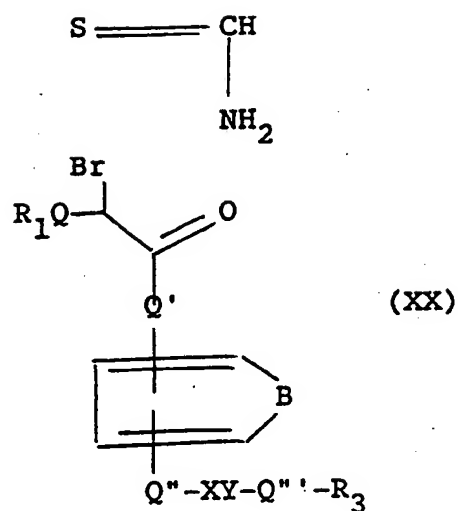
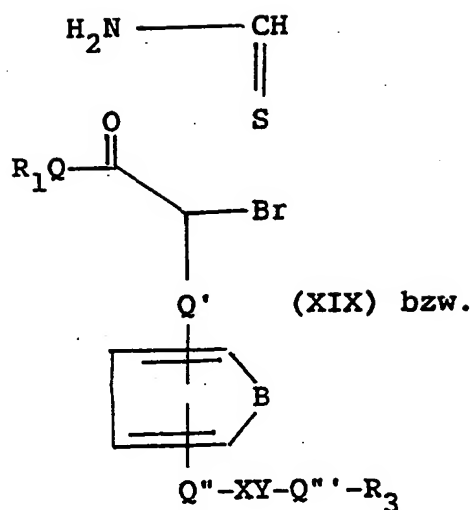
Umsetzung entsprechender Ketoaldehyde in protischen Lösungsmitteln wie Ethanol mit Hydrazin unter Erwärmen:



5. Für die Herstellung der Thiazole der Formeln Ih und Ii:

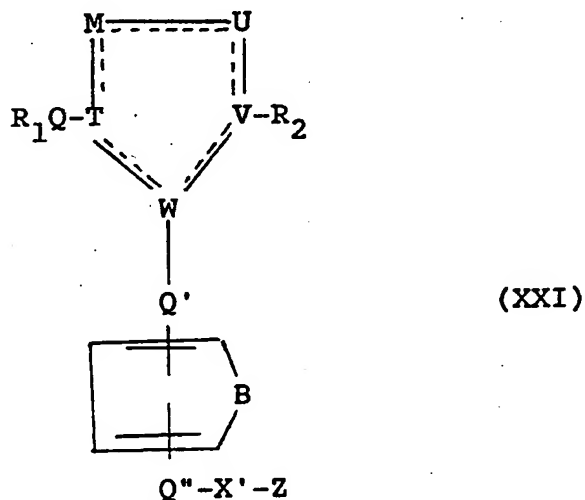


Umsetzung von α -Halogenketonen mit Thioformamid in aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril bei 0-25°C:



6. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X-Y CONR_{16} , CSNR_{16} , $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_{16}$, $\text{SO}_2\text{NR}_{16}$, $\text{C}(\text{NH})\text{R}_{16}$ oder $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_{16}$ bedeutet:

Umsetzung von Verbindungen der Formel

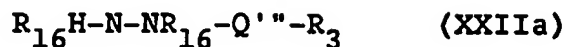


(Z = OH, Halogen, Niederalkoxy, Niederacyloxy;
 X' = CO, CS, $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-3}$, SO_2 ,
 $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{1-3}$)

mit Aminen der Formel



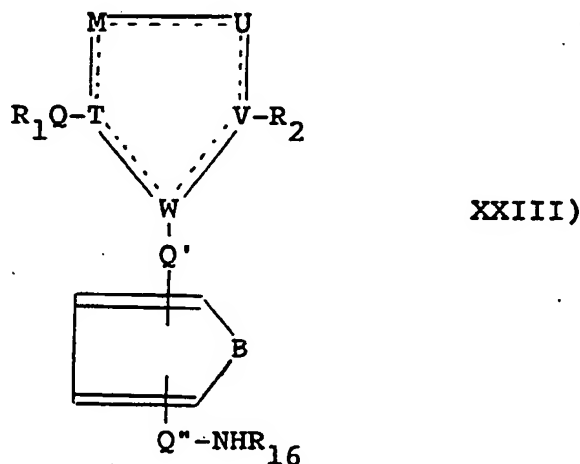
oder



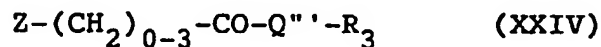
unter üblichen Bedingungen, z.B. wie in Houben-Weyl VIII, 653 ff und E5, 941 ff. beschrieben.

7. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X-Y $NR_{16}CO$, $NR_{16}CONH$, $NR_{16}SO_2$, $NR_{16}(CH_2)_{1-3}CO$ oder $NR_{16}(CH_2)_{1-3}-SO_2$ bedeutet:

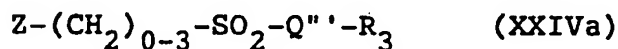
Umsetzung von Aminen der Formel



mit Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten



oder

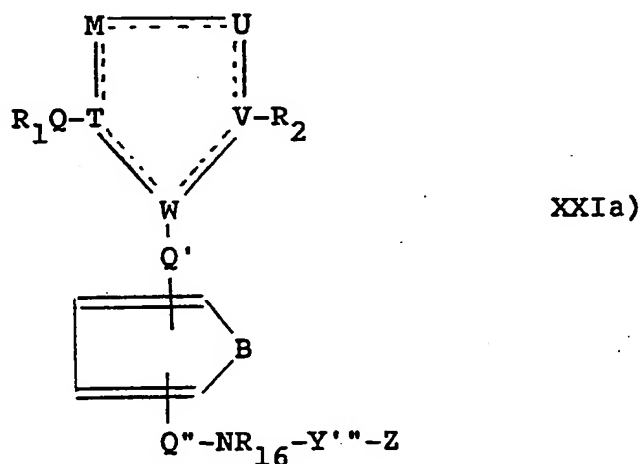


bzw. Isocyanaten.



nach üblichen Methoden.

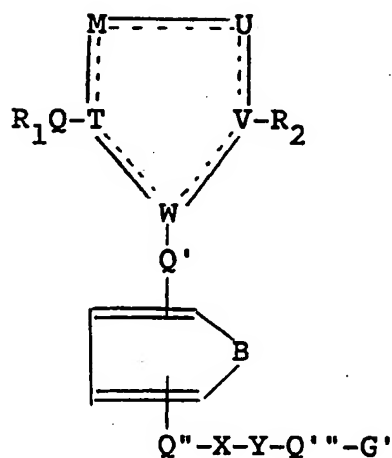
8. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X-Y für $\text{NR}_{16}\text{CONR}_{16}$, $\text{NR}_{16}\text{C}(\text{NR}_{16})$ oder $\text{NR}_{16}\text{CONR}_{16}\text{NR}_{16}$ steht:
Umsetzung einer Verbindung der Formel XXIIa:



worin Y'" CO oder $\text{C}(\text{NR}_{16})$ bedeutet und die übrigen Symbole die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel XXII oder XXIIa.

9. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Q" $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkylen bedeutet und entweder X-Y eine Einfachbindung ist und die übrigen Symbole die obige Bedeutung haben; oder X-Y Sauerstoff bedeutet und Q'" $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkylen ist, während die übrigen Symbole die obige Bedeutung haben:

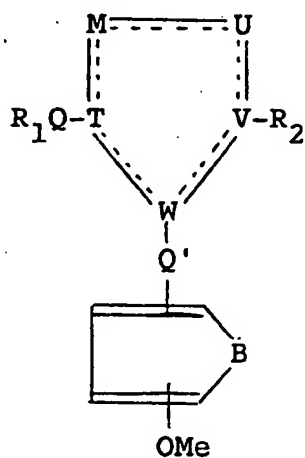
Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin G' eine Abgangsgruppe (leaving group) ist, vorzugsweise Halogen oder ein Sulfonsäureesterrest, und die übrigen Symbole die obige Bedeutung haben, mit einem R_3 entsprechenden oben definierten Heterocyclus in einem polaren Lösungsmittel umgesetzt.

10. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Q'' eine Einfachbindung ist und $X-Y-Q''-R_3$ $O-(C_1-C_3\text{-Alkylen})-R_3$ bedeuten und die übrigen Symbole die obige Bedeutung haben:

Umsetzung einer Verbindung der Formel



(Me gleich Alkali-Metall) mit einer Verbindung $G'-(CH_2)_{1-3}-R_3$, worin G' die obige Bedeutung hat, bei 25 - 80°C in einem polaren Lösungsmittel umgesetzt.

Gewünschtenfalls werden nach Verfahren 1 bis 10 zunächst erhaltene Basen in üblicher Weise in Säureadditionssalze überführt oder quaterniert, zunächst erhaltene Salze in freie Basen. Die Ausgangsstoffe für die Verfahren 1 bis 10 können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen PAF-antagonistische Wirkung.

Bekanntlich handelt es sich bei PAF (Plättchen Aktivierender Faktor) um das Phospholipid Acetyl-glyceryl-ether-phosphoryl-cholin (AGEPC), das als potenter Lipidmediator bekannt ist, der von tierischen und menschlichen proinflammatorischen Zellen freigesetzt wird. Unter solchen Zellen finden sich hauptsächlich basophile und neutrophile Granulozyten, Makrophagen (aus Blut und Gewebe) sowie Thrombozyten, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind.

PAF zeigt im pharmakologischen Experiment Bronchokonstriktion, Blutdrucksenkung, Auslösung einer Thrombozytenaggregation sowie eine proinflammatorische Wirkung.

Diese experimentell nachweisbaren Wirkungen des PAF weisen direkt oder indirekt auf mögliche Funktionen dieses Mediators in der Anaphylaxie, in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale und allgemein in der Entzündung hin.

PAF-Antagonisten werden benötigt, um einerseits weitere pathophysiologische Funktionen dieses Mediators an Tier und Mensch aufzuklären und andererseits pathologische Zustände und Krankheiten, an denen PAF beteiligt ist, insbesondere entzündliche und allergische Vorgänge, zu behandeln. Beispiele für mögliche Indikationen eines PAF-Antagonisten sind

Entzündungsprozesse des Trach obronchialbaumes (akute und chronische Bronchitis, Asthma bronchiale) oder der Niere (Glomerulonephritis), der Gelenke (rheumatische Erkrankungen), anaphylaktische Zustände, Allergien und Entzündungen im Bereich der Schleimhäute (Rhinitis, Konjunktivitis) und der Haut (z.B. Psoriasis) sowie durch Sepsis, Endotoxine-oder Verbrennungen bedingte Schockzustände. Weitere wichtige Indikationen für einen PAF-Antagonisten sind Läsionen und Entzündungen im Bereich der Magen- und Darmschleimhaut, wie z.B. Schockulcus, Colitisulcerose, Morbus Crohn, Stressulcus, im allgemeinen Ulcus pepticum, jedoch insbesondere Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni; obstruktive Lungenerkrankungen, wie z.B. bronchiale Hyperreaktivität, entzündliche Lungenwegserkrankungen, wie z.B. chronische Bronchitis; Herz- Kreislauferkrankungen, wie z.B. Polytrauma, Anaphylaxe, Arteriosklerose, entzündliche Darmerkrankungen, EPH-Gestose (edema-proteinuria Hypertension), Erkrankungen des extrakorporalen Kreislauf z.B. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Organschäden bei Bluthochdruck, ischämische Erkrankungen, entzündliche und immunologische Erkrankungen, Immunmodulation bei Transplantationen von Fremdgewebe, etwa die Abstoßung von Nieren-, Leber- und anderen Transplantaten, Immunmodulation bei Leukämie. Metastasenausbreitung (z.B. bei bronchialer Neoplasie), Erkrankungen des ZNS, wie z.B. Migräne, multiple Sklerose, endogene Depression, Agoraphobie (panic disorder), weiterhin erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Cyto- und Organoprotektion z.B. zur Neuroprotektion, etwa bei Leberzirrhose, DIC (disinierte intravasale Gerinnung);

Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie, z.B.
anaphylaktoide Kreislaufreaktionen,
Kontrastmittelzwischenfälle, Nebenwirkungen bei der
Tumorthherapie;
Unverträglichkeiten bei Bluttransfusionen; fulminantes
Leberversagen (CCl_4 -Intoxikation)
Amanitaphalloides-Intoxikation
(Knollenblätterpilzvergiftung);
Symptome von parasitären Erkrankungen (z.B.
Wurmerkrankungen); Autoimmunerkrankungen (z.B. M.
Werlhof); Autoimmunhaemolytischen Anaemien,
autoimmunologisch bedingte Glomerulonephritiden,
Thyreoidis Hashimoto, primäres Myxoedem, perniziöse
Anaemie, autoimmune atrophische Gastritis, Morbus
Addison, juveniler Diabetes, Goodpasture-Syndrom,
idiopathische
Leukopenie, primär biliäre Zirrhose, aktive bzw.
chronisch aggressive Hepatitis (HBsAg-neg.), Colitis
ulcerosa und systemischer Lupus erythematoses (SLE),
ideopathische thrombozytopenische Purpura (ITP).

Immunfunktion bei Aids, Kaposi-Sarkom, Diabetes,
juvenile Diabetes, diabetische Retinopathie,
polytraumatischer Schock, hämorrhagischer Schock;
PAF-assoziierte Interaktion mit Gewebshormonen
(autocoid hormones), Lymphokinen und anderen
Mediatoren, Hemmung unerwünschter Angiogenese.
Sie können auch in Kombinationen eingesetzt werden,
vor allem bei solchen Indikationen, für die
PAF-Antagonisten geeignet sind. Dementsprechend können
die PAF-Antagonisten z.B. mit β -Adrenergika,
Parasympatholytika, Corticosteroiden, Antiallergika,
Sekretolytika, Antibiotika kombiniert werden. Bei der
Kombination mit TNF (Tumor-Nekros -Faktor) wird eine
bessere Verträglichkeit (Ausschaltung störender
Nebenwirkungen) des TNF erreicht; TNF läßt sich daher
gewünschtenfalls auch in höheren Dosen einsetzen als
bei seiner alleinigen Anwendung.

(Unter "Kombination" ist hier auch die Anwendung der beiden Wirkstoffe in getrennten Zubereitungen und in einem gewissen zeitlichen Abstand zu verstehen). Bei der gemeinsamen Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit β -Adrenergika kann ein synergistischer Effekt erzielt werden, z.B. in der Broncholyse. Sehr vorteilhaft ist auch die Kombination der PAF-Antagonisten mit Immunsuppressiva, z.B. den verschiedenen Cyclosporinen.

Die neuen Verbindungen können topisch, oral, transdermal, parenteral oder durch Inhalation verabreicht werden. Die Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, z.B. in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffes bestehen, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Inhalationsaerosole, Salben, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien.

Die therapeutische und prophylaktische Dosis ist abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes.

Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei oraler Anwendung zwischen 1 und 100, vorzugsweise zwischen 10 und 80 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 30 mg/Dosis. Für die Inhalation sollen Lösungen, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten, eingesetzt werden, ferner Pulver und Suspensionen in verflüssigten Treibgas n.

Für eine repräsentativ Gruppe erfindungsgemäß r Verbindungen sind im folgenden Daten für die Hemmung der PAF-induzierten Thrombozytenaggregation IC_{50} Mol/l (A) und den 3H PAF-Rezeptorbindungstest (B) (vgl. EP-A 0254245, S. 20/21) zusammengestellt:

Verbindung	A ($IC_{50} \times 10^{-6}$)	B ($K_i [M] \times 10^{-9}$)
Tab. I/1	3,2	1,6
Tab. II/1	0,11	0,25
Tab. II/2	0,12	0,19
Tab. III/4	0,36	5,1
Tab. V/2	0,63	2,8

Formulierungsbeispiele1. Tabletten

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	30 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	564 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 600 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

2. Suppositorien

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	80 Gew.-Teile
Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1575 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

3. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μm) werden in einer Menge von 0,02 mg mit 10 mg mikronisierter Lactose und gegebenenfalls geeigneten Mengen weiterer Wirkstoffe in Hartgelatine kapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 3345 722, inhaliert.

4. Dosieraerosol

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,5 Gew.-%
Sorbitantriöleat	0,5 Gew.-%
Monofluortrichlormethan und	
Difluordichlormethan (2:3)	99,0 Gew.-%

Die Mischung wird in Dosieraerosolgeräte üblicher Art abgefüllt. Die Dosiervorrichtung wird beispielsweise so ausgelegt, daß pro Hub 0,05 ml der Zubereitung abgegeben werden.

Die nachstehend beschriebenen Beispiele sollen die Herstellungsverfahren näher erläutern.

Beispiel 1

4-[2-(3,5-Dichlorphenyl)-4-methyl-3H-imidazol-3-yl]-N-(3-pyridyl)-benzamid

2,0 g 1-(4-Carboethoxyphenyl)-5-methyl-2-(3,5-dichlorphenyl)-imidazol, (hergestellt aus 3,5-Dichlor- α -acetamidoacetophenon, Fp. 95-98°C, durch Umsetzung mit 4-Aminobenzoesäureethylester), werden in 50 ml Ethanol und 20 ml 10 %iger Natronlauge zur Säure verseift.

Anschließend wird die Säure mit 50 ml Chloroform und 2 ml Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluß gekocht, das Chloroform abdestilliert und das Säurechlorid in 50 ml Dioxan versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten auf 80°C erhitzt, danach mit 200 ml Eiswasser verdünnt. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert, getrocknet und abdestilliert.

Die Titelverbindung wird aus Ethanol umkristallisiert; Fp. 94-98°C.

Beispiel 2

4-[5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl]-N-(3-pyridyl)-benzamid

3,5-Dimethoxybenzoesäure wird in Chloroform bei Rückflußtemperatur mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt und dieses mit 4-Aminobenzoesäureethylester in Gegenwart von Triethylamin in der Wärme zum Amid umgesetzt. Das Amid wird in Toluol unter Rückfluß mit Phosphorpentachlorid umgesetzt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Imidchlorid in Dimethylformamid mit Natriumazid bei Raumtemperatur zum 4-[5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl]-benzoesäure-ethylester cyclisiert.

Der erhaltene Ester wird in Methanol mit 20 %iger wässriger Natronlauge 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird angesäuert, die Säure isoliert und aus Methanol umkristallisiert; Fp. 220 - 222°C.

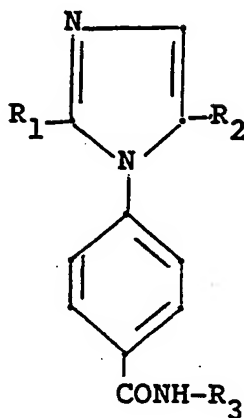
6,5 g der erhaltenen Säure werden in 150 ml Chloroform und 6 ml Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, das Chloroform wird abdestilliert und das Säurechlorid in 100 ml Dioxan mit 4,6 g 3-Aminopyridin 30 Minuten auf 80°C erhitzt. Danach wird mit Eiswasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 4 g (49,8 % d.Th.), Fp. 217-219°C.

Entsprechend den vorstehenden Beispielen können auch die Verbindungen der folgenden Tabellen erhalten werden.

Tabelle I

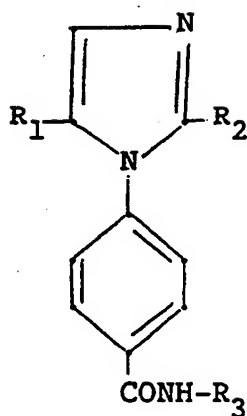
Verbindungen der Formel



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Fp. [°C]
1	Phenyl	Methyl	3-Pyridyl	
2	5-Methyl-thien-2-yl	Methyl	3-Pyridyl	
3	3,5-Dimethoxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	179-81
4	3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	
5.	3-Methoxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	
6.	3,5-Dichlorophenyl	Isopropyl	3-Pyridyl	
7.	3,5-Dichlorophenyl	Methyl	3-Pyridyl	94-8

Tabelle II

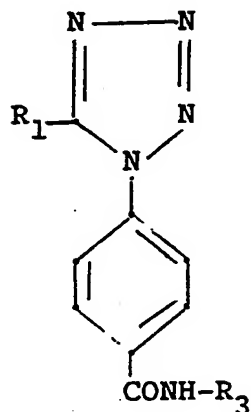
Verbindungen der Formel



Nr.	R_1	R_2	R_3	Fp. [°C]
1	3,5-Dimethoxy-phenyl	Methyl	3-Pyridyl	179-81
2	3,5-Dichlor-phenyl	Methyl	3-Pyridyl	187-90
3	2-Thienyl	Methyl	3-Pyridyl	
4	3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl	Methyl	3-Pyridyl	
5	3-Dimethylamino-phenyl	Methyl	4-Pyridyl	
6	3-Chlorphenyl	Methyl	4-Pyridyl	

Tabelle III

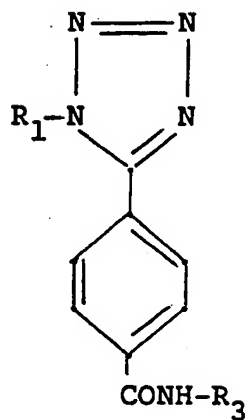
Verbindungen der Formel



Nr.	R ₁	R ₃	Fp. [°C]
1	2-Naphthyl	3-Pyridyl	203-4
2	2-Thienyl	3-Pyridyl	195-200
3	2-Chlorphenyl	3-Pyridyl	
4	3,5-Dimethoxyphenyl	3-Pyridyl	217-9
5	3,5-Di-t-butyl- 4-hydroxyphenyl	3-Pyridyl	
6	3-Methoxy-5-methyl- phenyl	4-Pyridyl	
7	3-Trifluormethylphenyl	3-Pyridyl	
8	3-Chlorphenyl	3-Pyridyl	217-20
9	Phenyl	3-Pyridyl	176

Tabelle IV

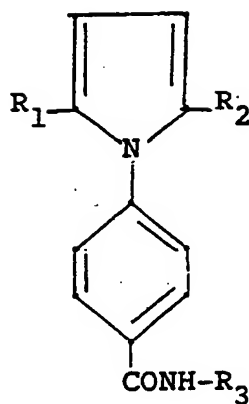
Verbindungen der Formel



Nr.	R_1	R_3	Fp. [°C]
1	3,5-Dimethoxyphenyl	3-Pyridyl	232-6
2	2-Thienyl	3-Pyridyl	
3	3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl	3-Pyridyl	

Tabelle V

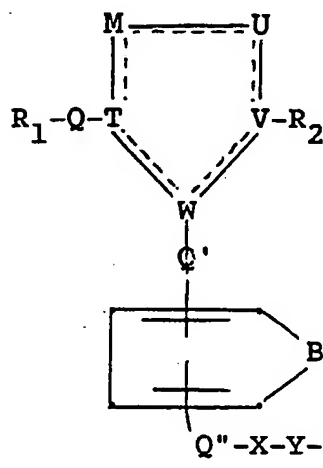
Verbindungen der Formel



Nr.	R_1	R_2	R_3	Fp. [°C]
1	2-Thienyl	Methyl	3-Pyridyl	164-6
2	3,5-Dimethoxy-phenyl	Methyl	3-Pyridyl	185-7

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



(I),

in der

M, U für N, N-Niederalkyl, CH, C-Niederalkyl;

T, V, W für N oder C steht und;

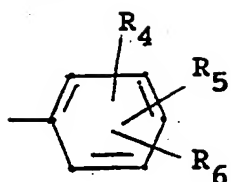
M oder V zusätzlich ein S-Atom bedeuten kann, wenn gleichzeitig V oder M für ein N-Atom steht, während die Ringglieder T, U, und W C-Atome sind; und die Bindungen zwischen M, T, U, V, und W soweit möglich Doppelbindungen sind,

B für einen ein- oder zweigliedrigen Ringbestandteil eines ein- oder mehrkernigen aromatischen oder heteroaromatischen Ringsystems steht, insbesondere eines solchen, in dem B CH=CH, S, O, NR₁₆ bedeutet;

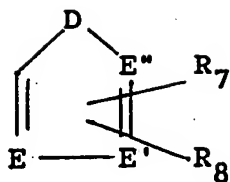
Q, Q', Q'', Q'''

für eine Einfachbindung oder C₁-C₃-Alkylen stehen;

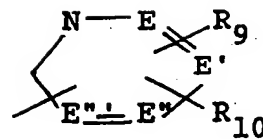
R_1 für



(II)



(III)



(IV);

steht, wobei

R_4, R_5 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl, O-Aryl, Aralkyl, O-Aralkyl, $N(R_{11})_2$, R_4 und R_5 gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten C_5 - C_7 -Cycloalkenring oder ankondensierten Benzolring oder eine der an benachbarte C-Atome des Benzolrings gebundenen Gruppen $-N=CH-NH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, $-NH-CO-NH-$, $-N=CH-CH=N-$, $-HN-CO-C(R_{16})_2-O-$, $-HN-CO-O-$, $-NH-CO-CH_2-$, $-HN-CO-CH=CH-$, $-HN-CO-CH_2-CH_2-$;

R_6 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} oder Aryl;

R_7 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl oder Aralkyl;

R_8 : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} , Aryl, Aralkyl, $N(R_{11})_2$, R_7 und R_8 gemeinsam auch einen ankondensierten gegebenenfalls substituierten C_5 - C_7 -Cycloalken- oder Benzolring,

R_9, R_{10} : H, Halogen, R_{11} , OR_{11} ,
 $N(R_{11})_2$, Aryl, O-Aryl, Aralkyl,
 O-Aralkyl,
 R_9 und R_{10} gemeinsam auch einen
 gegebenenfalls substituierten
 ankondensierten C_5 - C_7 -Cycloalken-
 oder Benzolring;

D: S, O, NR_{16} ;

E, E', E'', E''' CH, N, wobei im Fall der Gruppe III
 nicht mehr als zwei, im Fall der
 Gruppe IV nicht mehr als drei der
 Symbole E - E''' für N stehen;

R_{11} : H, C_1 - C_{12} -Alkyl, das sauerstoff-
 unterbrochen oder substituiert sein
 kann durch bis zu 5 Halogenatome,
 $N(R_{16})_2$, Aryl, O-Aryl, einen
 C_3 - C_7 -Cycloaliphaten oder einen
 N-Heterocyclus, der über das
 Ringstickstoffatom an das Alkyl
 gebunden ist und der als weiteres
 Heteroringglied O, S, oder NR_{16}
 enthalten kann; Alkenyl oder Alkinyl
 mit insgesamt bis zu 6 C-Atomen;

bedeuten;

R_2 für H, einen gesättigten oder ungesättigten
 aliphatischen Rest mit bis zu 8 C-Atomen, der O-,
 S- oder NR_{16} - unterbrochen und durch bis zu fünf
 Halogenatome, OH, O-Acyl, Oxo, Aryl oder O-Aryl
 substituiert sein kann und der auch über
 Sauerstoff an den fünfgliedrigen Heterocyclus
 gebunden sein kann; für einen gegebenenfalls durch
 R_{16} , OH, Oxo,

$N(R_{16})_2$, substituierten, gesättigten oder ungesättigt n, gegebenfalls über Sauerstoff oder C_1-C_4 -Alkylen an den fünfgliedrigen Heterocyclus gebundenen

C_3-C_7 -cycloaliphatischen Ring; oder für eine Gruppe $(CH_2)_n-NR_aR_b$ ($n = 0, 1, 2$ oder 3),

R_a und R_b H, oder einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls

sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der auch OH oder $N(R_{16})_2$

substituiert sein kann; R_a außerdem für einen

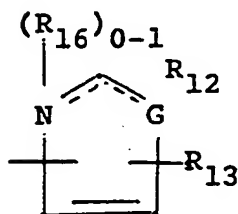
C_3-C_7 -cycloaliphatischen Rest; die ganze

Gruppe NR_aR_b auch für einen 5-7-gliedrigen

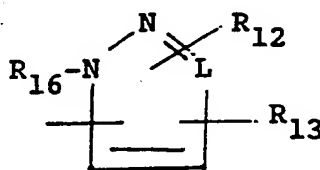
Ring der als zusätzliches Ringglied O, S oder

NR_{16} enthalten kann steht;

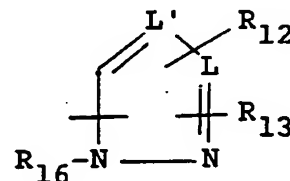
R_3 für einen ein- oder mehrkernigen gegebenenfalls substituierten vorzugsweise aromatischen carbocyclischen oder stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest steht, wobei letzterer über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an $-Q''-Y-$ gebunden sein kann, insbesondere für



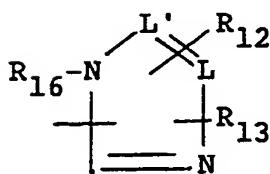
(V)



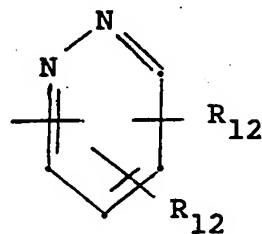
(V')



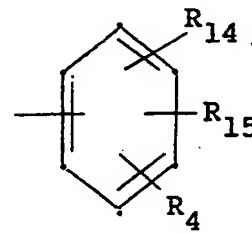
(V'')



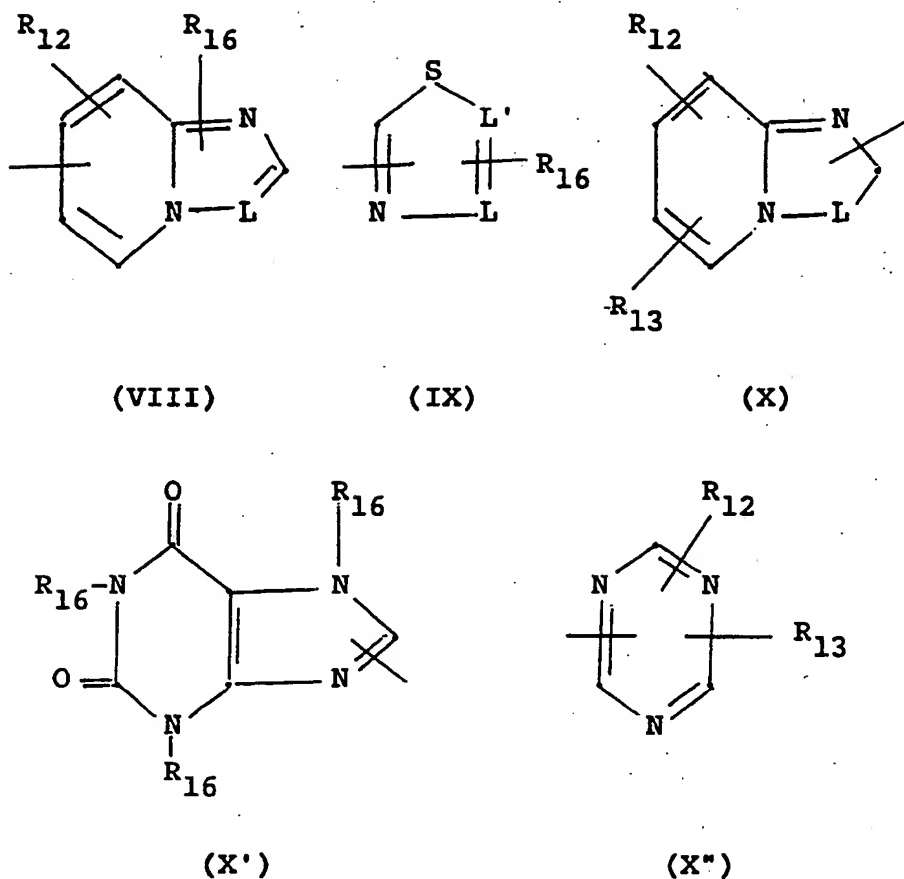
(V''')



(VI)



(VII)



wobei

G: S, O, CH, CH=CH, N=CH, CH=N, N=N, NR_{16} ;

L, L': N, CR_{16} ;

R_{12} : H, $(\text{O})_{0-1}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$, Aryl,
O-Aryl, Aralkyl, Halogen, OH,

R_{13} : H, $(\text{O})_{0-1}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$, wobei die
Alkylketten jeweils OH- oder bis zu
fünffach halogensubstituiert sein
können, Alkenyl- oder Alkynyl mit bis zu
6 C-Atomen oder

Halogen, R_{12} und R_{13} gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten Benzolring,

R_{14} : H, Halogen, CN, OH,
 $(O)_{0-1}-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ (wobei das Alkyl durch bis zu 5 Halogenatome substituiert sein kann), $N(R_{16})_2$, Alkenyl- oder Alkynylreste mit bis zu 6 C-Atomen, $CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, CO-Aryl, Aralkyl, Aryl, O-Aryl, ein Rest der Formel III oder IV;

R_{15} : H, Halogen, OH,
 $(O)_{0-1}-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 gegebenenfalls durch OH oder bis zu 5 Halogenatome substituiert, R_{14} und R_{15} gemeinsam auch einen gegebenenfalls substituierten ankondensierten homocyclischen oder heterocyclischen Fünf- bis Siebenring, wobei bis zu zwei Ringglieder Heteroatome aus der Gruppe N, NR_{16} , O und S sein können;

R_{16} : H, $C_1-C_4\text{-Alkyl}$
 ist;

R_{17} für H, $(O)_{0-1}-C_1-C_4\text{-Alkyl}$, Halogen steht;

X-Y für eine Einfachbindung, eine zweibindige Brückengruppe der Formel

$CONR_{16}$, $CSNR_{16}$, $C(NH)NR_{16}$, $NR_{16}CO$,
 SO_2NR_{16} , $NR_{16}SO_2$, $CONR_{16}NR_{16}$,
 $NR_{16}CONR_{16}$, $NR_{16}C(NR_{16})NR_{16}$,
 $NR_{16}CONR_{16}NR_{16}$, $CO(CH_2)_{1-3}NH$,
 $NH(CH_2)_{1-3}CO$, $SO_2(CH_2)_{1-3}NH$,

$\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SO}_2$, und, wenn der Rest R_3 über ein Kohlenstoffatom mit Q'' verknüpft ist und mindestens eine der Gruppen Q'' und Q''' für eine Einfachbindung steht, auch für CO oder O steht, mit der Einschränkung, daß die Gruppe $\text{Q}''\text{-XY-Q}'''$ nicht für $\text{-O-(C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylen)-}$ steht, wenn R_3 einen gegebenenfalls substituierten Pyridyl-, Pyridazyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylrest bedeutet und B CH=CH ist, gegebenenfalls auch in Form einzelner räumlicher Isomerer und ihrer Mischungen und/oder von Säureadditionssalzen bzw. Quaternisierungsprodukten.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin die Symbole folgende Bedeutungen haben:

B: CH=CH , S, NR_{16} oder O;

R_1 : eine Gruppe der Formel II, worin R_4 , R_5 , R_6 H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ oder Halogen bedeuten, R_4 außerdem Aryl, Aralkyl, Aryloxy oder $\text{N(R}_{16})_2$ sowie $\text{C}_5\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$ oder -Alkoxy, wenn R_5 und R_6 H sind, ferner R_4 und R_5 gemeinsam ankondensiertes $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-Cycloalken}$, $\text{O-(CH}_2)_{1-3}\text{-O}$ oder N=CH-NH (gebunden an benachbarte C-Atome), und, wenn R_6 Wasserstoff ist, auch einen ankondensierten Benzolring;

eine Gruppe der Formel III, worin

D die obige Bedeutung hat, höchstens eines der Symbole E, E', E'', E''' N bedeutet, während die übrigen CH sind;

R₇, R₈ H, C₁-C₄-Alkyl,
C₁-C₄-Alkoxy, Halogen,
ferner, für R₈ gleich H, R₇ auch
C₅-C₁₂-Alkyl oder Aryl,
R₇ und R₈ gemeinsam auch einen
unkondensierten C₅-C₇-Cycloalken- oder
Benzolring bedeuten;

eine Gruppe der Formel IV, worin von den
Symbolen E, E', E'', E''' nicht mehr als zwei N
bedeuten;

R₉, R₁₀ Halogen, R₁₆, OR₁₆, N(R₁₆)₂,
R₉ auch Aryl, O-Aryl, Aralkyl und R₉
und R₁₀ gemeinsam auch einen
unkondensierten C₅-C₇-Cycloalkenring
oder Benzolring bedeuten;

R₂: H, OH, gesättigter oder ungesättigter
aliphatischer Rest mit bis zu 8 C-Atomen,
C₃-C₆-Cycloalkyl, bis zu fünffach
halogensubstituiertes C₁-C₃-Alkyl oder
CH₃OCH₂CH₂,

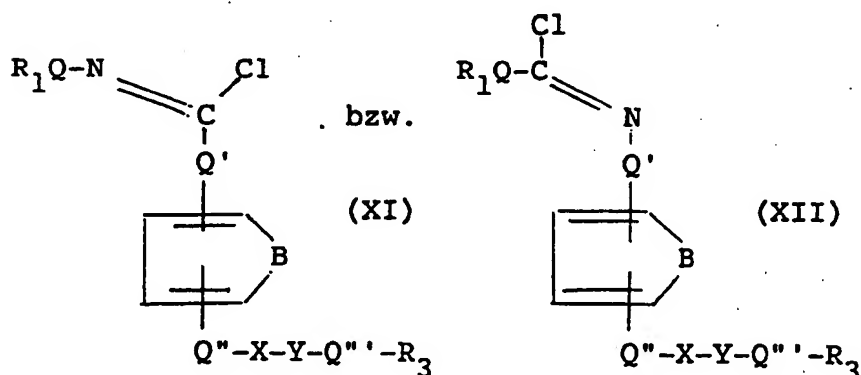
R₃: eine Gruppe der Formel V, V', V'', V''', VII oder
IX,
worin
G, L, L', R₁₆ und R₁₇ die obige Bedeutung
haben;

R₁₁: R₁₆ ist;
R₁₂: R₁₆, Aryl oder Halogen,

- R_{13} : R_{16} , Alk nyl mit bis zu 4 C-Atomen,
 R_{12} und R_{13} gemeinsam auch einen ankondensierten Benzolring bedeuten;
- R_{14} : R_{16} , Halogen, CN, CF_3 ,
 CO-(C_1 - C_4 -Alkyl), OR_{16} ;
- R_{15} : R_{16} , Halogen oder OR_{16} ;

A, Q, Q', Q'', Q''' sowie XY sind wie oben definiert.

3. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2.
4. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 bei der Behandlung von Krankheiten, an denen PAF beteiligt ist, insbesondere entzündlichen und allergischen Vorgängen sowie Autoimmunkrankheiten.
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 nach an sich bekannten Methoden, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) ein Imidchlorid der Formel



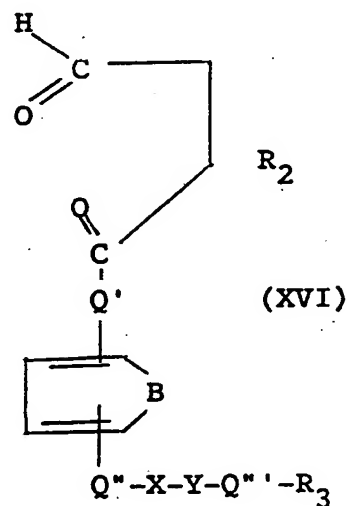
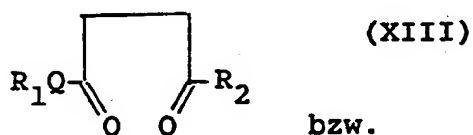
mit ein m Metallazid in einem geeigneten Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umgesetzt.

oder daß man

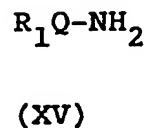
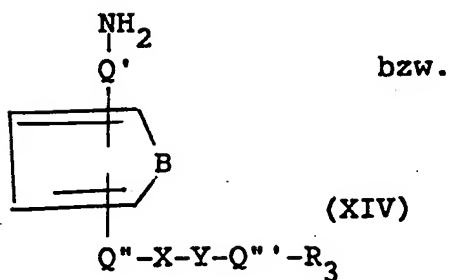
- b) ein Imidchlorid der Formel XI mit Acylhydraziden $OC(R)-NH-NH_2$ in aprotischen Lösungsmitteln wie Toluol umgesetzt

oder daß man

- c) daß man 1,4-Diketone bzw. -Ketoaldehyde der Formel

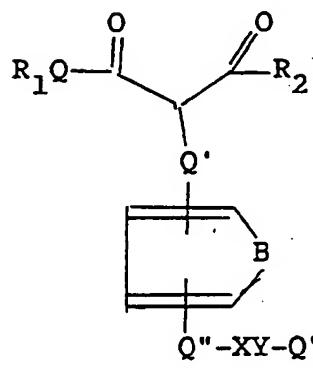


mit Aminen der Formel

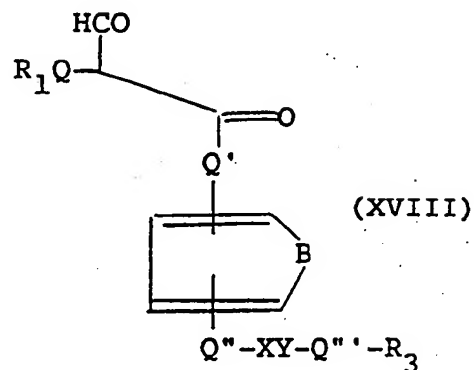


in Gegenwart einer Säure umgesetzt oder daß man

d) Diketone bzw. Ketoaldehyde der Formel

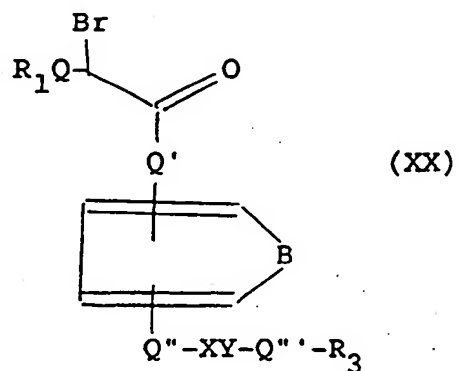
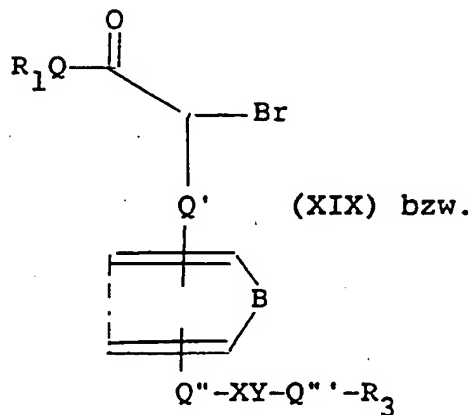


bzw.



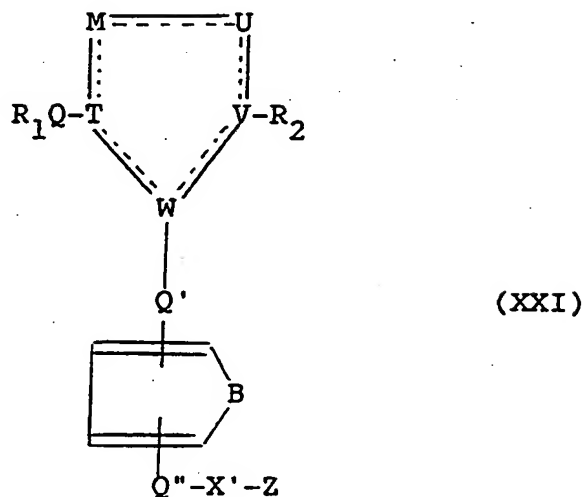
in protischen Lösungsmitteln umgesetzt oder daß man

e) Halogenketone der Formel



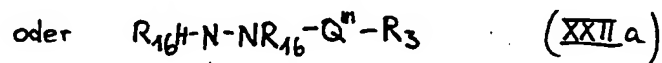
in aprotischen Lösungsmitteln mit Thioformamid
umsetzt
oder daß man

f) Verbindungen der Formel



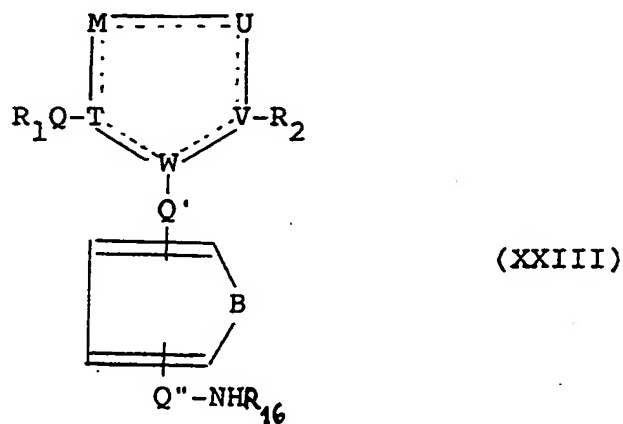
(worin $Z = OH$, Halogen, Niederalkoxy,
Niederacyloxy;

$X' = CO, CS, CO(CH_2)_{1-3}, SO_2,$
 $SO_2(CH_2)_{1-3}$) mit Aminen der Formel

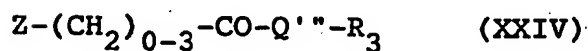


unter üblichen Bedingungen umgesetzt
 oder daß man

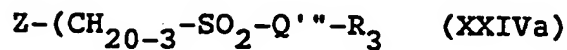
g) Amine der Formel



mit Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten

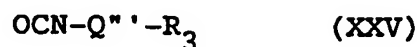


oder



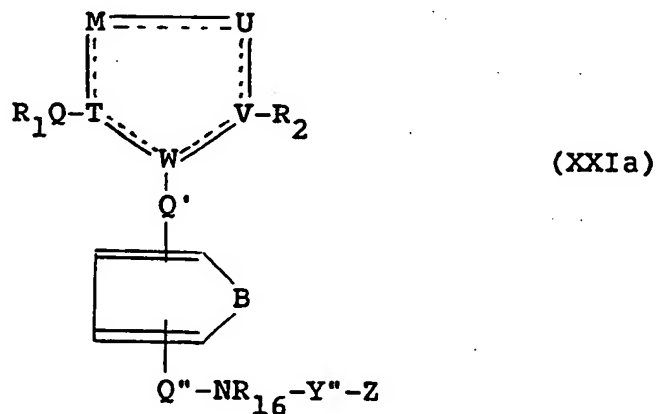
bzw.

Isocyanaten



nach üblichen Methoden umsetzt oder daß man

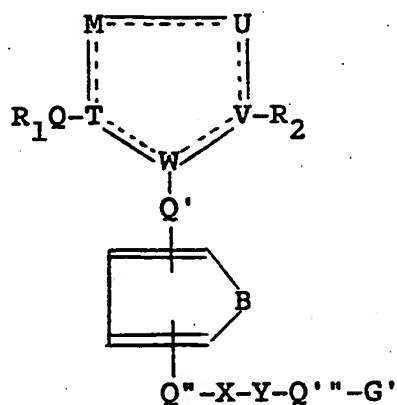
h) eine Verbindung der Formel



worin Y'' CO oder C(NR₁₆) bedeutet, mit
einer Verbindung der Formel XXII oder XXIIa

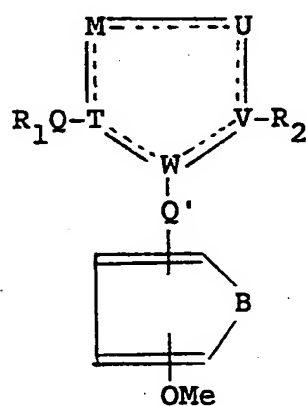
oder daß man

i) eine Verbindung der Formel



worin G' eine Abgangsgruppe (leaving group) ist, umgesetzt oder daß man

j) eine Verbindung der Formel



(Me gleich Alkalimetall) mit einer Verbindung $G'-(CH_2)_{1-3}-R_3$, worin G' die obige Bedeutung hat, umgesetzt

und daß man gewünschtenfalls erhaltene Basen in Säureadditionssalze, und/oder Racemate in die Enantiomeren bzw. in an einem Enantiomeren angereicherte Formen überführt und/oder Verbindungen mit tertiärem Stickstoff im Rest R_3 , wie etwa in Pyridyl, mit geeigneten Niederalkylderivaten quaterniert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP90/01340

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.5 C07D 401/12, C07D 409/14, A61K 31/41

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched 7

Classification System	Classification Symbols
Int.CL.5	C07D 401/00, C07D 409/00, C07D 233/00, C07D 249/00, C07D 257/00, C07D 207/00, A61K 31/00

**Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ***

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT:

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0242322 (SANDOZ AG) 21 October 1987 see claims	1,5
P,X	EP, A, 0335381 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 4 October 1989 see claims	1-5

* Special categories of cited documents: 10

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATI N

Date of the Actual Completion of the International Search 30 October 1990 (30.10.90)	Date of Mailing of this International Search Report 21 November 1990 (21.11.90)
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

to be not completely,

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND ☒ SEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:2. ☒ Claim numbers* because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

*The formulation of the claims is so complicated, owing to the very wide range of combinations of the meaning of the variable parts, that PCT Article 6 is no longer complied with. This Article specifies that the Claims must be formulated in a clear and concise manner. ./.

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the international searching authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION

from PCT/ISA/210 (INDEXES 2)

The search is therefore limited exclusively to those end products which are characterized by physical or chemical data, i.e. the substances of the examples.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9001340

SA 39120

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 13/11/90
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

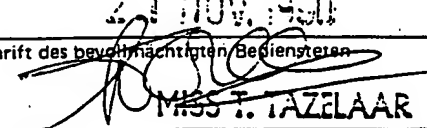
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0242322	21-10-87	AU-A- 7004887	24-09-87
		JP-A- 62230765	09-10-87
		SU-A- 1491333	30-06-89
		US-A- 4950678	21-08-90

EP-A- 0335381	04-10-89	DE-A- 3810848	19-10-89
		AU-A- 3228689	05-10-89
		WO-A- 8909212	05-10-89
		FR-A- 2629457	06-10-89
		GB-A- 2216890	18-10-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/01340

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl. ⁵ C 07 D 401/12, C 07 D 409/14, A 61 K 31/41		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	C 07 D 401/00, C 07 D 409/00, C 07 D 233/00, C 07 D 249/00, C 07 D 257/00, C 07 D 207/00, A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
A [*]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP, A, 0242322 (SANDOZ AG) 21. Oktober 1987 siehe Ansprüche	1,5
--		
P,X	EP, A, 0335381 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 4. Oktober 1989 siehe Ansprüche	1-5

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
30. Oktober 1990	27 NOV 1990	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 MISS T. LAZELAAR	

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

(vollständig)

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN¹

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☐ Ansprüche Nr., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. * .., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 * Die Formulierung der Ansprüche ist wegen der verschiedenartigen Kombinationen der Bedeutung der variablen Teile so kompliziert, dass Artikel 6 PCT nicht mehr erfüllt ist; dieser Artikel schreibt vor, dass die Ansprüche deutlich und knapp gefasst sein müssen. ./.
3. ☐ Ansprüche Nr., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG²

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN vom PCT/ISA/210 (Ergänzungsbogen 2)

Die Recherche beschränkt sich deshalb ausschliesslich auf die
jeningen Endprodukte die durch physikalische oder chemische
Daten charakterisiert sind, d.h. die Beispielsubstanzen.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001340

SA 39120

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 13/11/90
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erheben ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0242322	21-10-87	AU-A- 7004887	24-09-87
		JP-A- 62230765	09-10-87
		SU-A- 1491333	30-06-89
		US-A- 4950678	21-08-90
EP-A- 0335381	04-10-89	DE-A- 3810848	19-10-89
		AU-A- 3228689	05-10-89
		WO-A- 8909212	05-10-89
		FR-A- 2629457	06-10-89
		GB-A- 2216890	18-10-89